

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1928-1929.

N° 1.

SUR LES DOSAGES CHIMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES
des Préparations de Ciguë.

THÈSE

pour l'obtention du diplôme de Docteur de l'Université de Paris
(Pharmacie)

Présentée et soutenue le

1929.

PAR

Charles FAVRE

PHARMACIEN

JURY { MM. GORIS, Président.
DELEPINE, Professeur.
MASCRÉ, Agrégé.

LONS-LE-SAUNIER

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE LUCIEN DECLUME

—
1929



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1928-1929.

N° 1.

SUR LES DOSAGES CHIMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES
des Préparations de Ciguë.

THÈSE

pour l'obtention du diplôme de Docteur de l'Université de Paris
(Pharmacie)

Présentée et soutenue le

1929.

PAR

Charles FAVRE

PHARMACIEN

JURY { MM. GORIS, Président.
DELÉPINE, Professeur.
MASCRÉ, Agrégé.

LONS-LE-SAUNIER

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE LUCIEN DECLUME

1929

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. RADAIS, Doyen, O. *,  I.
 PERROT, Assesseur, O. *,  I.
 G. DURSANT, Secrétaire, *,  I.

PROFESSEURS

MM. RADAIS, O. *,  I.....	Cryptogamie et Micro- biologie.
BÉHAL, Membre de l'Institut, C. *,  I.....	Chimie organique.
PERROT, O. *,  I.....	Histoire naturelle des Médicaments.
COUTIÈRE, O. *,  I.....	Zoologie.
GRIMBERT, *,  I.....	Chimie biologique.
LEBEAU, O. *,  I.....	Pharmacie chimique.
DELÉPINE, O. *,  I....	Hydrologie et Hygiène.
GUERBET, *,  I.....	Toxicologie.
BOUGAULT, *,  I.....	Chimie analytique.
GORIS, *,  I.....	Pharmacie galénique.
GUÉRIN, *,  I.....	Botanique générale.
TASSILLY, *,  I.....	Physique.
N.....	Chimie minérale.

Professeurs honoraires : MM. MOUREU, G. O. *,  I. et A. VILLIERS, *,  I.

CHARGÉS DE COURS

MM. DAMIENS, *,  I.....	Minéralogie.
Marc HONNORAT, *,  I....	Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LUTZ, *,  I....	Cryptogamie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. SOMMELET, *,  I.	MM. HÉRISSEY, *,  I	MM. FABRE,  A.
DAMIENS, *,  I.	DELABY *,  A.	MASCRÉ,  I.
LUTZ, *,  I.	PICON  I	FLEURY,  I.
LAUNOY, O. *,  I.		BACH,  I.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DEFACQZ, *,  I.....	Chimie générale.
SOMMELET, *,  I, FABRE,  A, <i>agrégés</i> , chargés des travaux de	Chimie analytique.
SOUÈGES,  I.....	Micrographie
LEROUX,  I.....	Physique.
DEVAL,  I.....	Microbiologie.
HÉRISSEY, *,  I DELABY, *,  A. et PICON,  I., <i>agrégés</i> , chargés des Travaux généraux de 4 ^e année.	

Bibliothécaire en Chef : M BEAULIEUX,  I.



A MON MAÎTRE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GORIS,

DIRECTEUR DE LA PHARMACIE CENTRALE DES HÔPITAUX
ET HOSPICES CIVILS,
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR.

Hommage de respectueuse reconnaissance

A MON PÈRE,

MON PREMIER MAÎTRE EN PHARMACIE.

A MA MÈRE.

MEIS ET AMICIS.

INTRODUCTION.

De temps immémorial, la Ciguë, *Conium maculatum* L., Ombellifères, a été employée, soit comme médicament, soit comme poison domestique ou criminel.

Il est inutile de rappeler plus longuement la mort émouvante de SOCRATE qui a pour toujours lié la Ciguë à la mémoire du grand philosophe.

Devant l'indéniable activité de la Ciguë (1), son emploi médical s'était beaucoup accru dans la médecine populaire, aussi figura-t-elle officiellement dans toutes les Pharmacopées, dès leur création.

Mais bientôt, devant les résultats décevants obtenus avec toutes les préparations galéniques de cette plante, résultats dus beaucoup plus à l'irrégularité de leur action qu'à leur toxicité, elle fut peu à peu abandonnée. Cependant, au cours du XIX^e siècle, de nombreuses études furent consacrées à la Ciguë ; elles sont à peu près toutes

(1) AGASSON. — Observations sur les effets de l'extrait de Ciguë. *Journ. de Méd. Chir. Pharm.*, 1763, **18**, 127.

COSTE. — Observations sur l'usage de l'extrait de Ciguë. *Journ. de Méd. Chir. Pharm.*, 1768, **29**, 420.

MASARS DE CAZELES. — Observations sur les effets de la Ciguë. *Journ de Méd. Chir. Pharm.*, 1770, **34**, 255-281.

unanimes à en déconseiller l'emploi, l'inconstance de son action étant toujours le principal grief (1).

Bien peu de Pharmacopées modernes ont conservé la Ciguë et ses préparations, comme le montre le tableau (p. 7).

Par contre, l'étude chimique de cette plante ayant fait des progrès décisifs, on s'est alors adressé à son principal alcaloïde : la Conine (cicutine, coniine) ou α -propylpipéridine, $C^8H^{17}N$, dont l'emploi s'est rapidement vulgarisé sous forme de bromhydrate.

En 1921, MM. P. MARIE, BOUTTIER et PIERRE (2) montraient quel excellent usage on pouvait faire du bromhydrate de cicutine dans les états myocloniques et notaient « ses bons effets dans les troubles neuromusculaires, les raideurs parkinsoniennes consécutives à l'encéphalite épidémique ».

En 1923, M. G. D. TSOKANAKIS (3) étudiait son action thérapeutique dans les états spasmodiques.

(1) DEVAY et GUILLERMOND. — Nouvelles recherches sur le degré d'énergie des diverses préparations de Ciguë. *Un. Méd.*, Paris, 1857, **12**, 544.

NÉLIGAN. — De l'emploi de la Ciguë dans les affections douloureuses. *Journ. Pharm. Chim.*, 3^e série, 1846, **9**, 119-120.

Th. HURAUT. — Notes sur quelques préparations à base de Ciguë. *Journ. Pharm. Chim.*, 3^e série, 1848, **14**, 27-29.

LEPAGE. — Examen de quelques extraits de Quinquina, de Belladone et de Ciguë du commerce de la droguerie. *Journ. Pharm. Chim.* [5], **9**, 1834, 89-93.

(2) MARIE (P.), BOUTTIER (H.) et PIERRE (J.-R.). — L'action du bromhydrate de cicutine sur les paraplégies en flexion et sur l'automatisme médullaire. *Rev. Neur.*, 1921, **28**, 841.

MARIE (P.) et BOUTTIER (H.). — Traitement des myoclonies consécutives à l'encéphalite léthargique par le bromhydrate de cicutine. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp.*, Paris, 11 février 1921.

(3) TSOKANAKIS (G. D.). — De l'action thérapeutique du bromhydrate de cicutine et du curare dans les états spasmodiques. *Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1923.

Cet alcaloïde de la Ciguë a donc une action indéniable, mais pourquoi abandonner les préparations galéniques de la plante ?

Pharmacopées	Edition	Année	Plante entière	Fruits	Formes pharmaceutiques
Anglaise.....	5 ^e	1914	0	0	0
Allemande.....	6 ^e	1926	0	0	0
Autrichienne...	8 ^e	1906	+	0	Emplâtre
Belge.....	3 ^e	1906	0	0	0
Danoise		1907	0	0	0
Espagnole.....	7 ^e	1915	(feuille)	+	Extrait aq. de feuille Emplâtre.
Etat-Unis	10 ^e	1926	0	0	0
Finlandaise...	5 ^e	1914	0	0	0
Française.....		1908 et supplém.	0	+	Extrait hydro alcoolique et emplâtre.
Hollandaise....	5 ^e	1926	0	0	0
Hongroise	3 ^e	1909	0	0	0
Italienne.....	4 ^e	1920	0	0	0
Japonaise.....	4 ^e	1922	0	0	0
Mexicaine.....	5 ^e	1925	+	+	Emplâtre. Extrait fluide. Huile. Pommade.
Norvégienne...	4 ^e	1913	0	0	0
Portugaise.....		1876	+	+	Extraits (3) Teintures (2) Emplâtre.
Roumaine.. ...	4 ^e	1926	+	0	Emplâtre
Suédoise.....	10 ^e	1925	0	0	0
Suisse.....	4 ^e	1907	0	0	0

Avant de les condamner définitivement, ne doit-on pas chercher les raisons de ces grandes variations d'activité, et ne peut-on, par quelques modifications, aboutir à une préparation toujours identique à elle-même ?

Si l'on considère les propriétés physico-chimiques de la Conine et des alcaloïdes voisins qui l'accompagnent dans la Ciguë : N. méthylconine, conhydrine, pseudo-conhydrine et les conicéïnes, et en particulier la facilité avec laquelle la Conine est entraînée par la vapeur d'eau, on comprendra les difficultés que présente l'obtention d'une telle préparation.

D'autre part, malgré sa toxicité certaine, l'extrait de Ciguë du Codex de 1908 ne comporte aucun dosage de ses principes actifs, ni même un titre exigible ; sa valeur n'est donc fonction que de la qualité de sa préparation.

Aucun moyen de vérification n'est indiqué et le Codex de 1908 ne donne que des caractères insuffisants : « extrait brun, dégageant une odeur de Conine quand on le chauffe avec une solution de soude caustique. »

Il y a un intérêt évident à trouver une méthode de dosage permettant de déterminer, de façon satisfaisante, la teneur en alcaloïdes, d'un extrait de Ciguë.

En possession d'un dosage, nous pourrions alors étudier quelques extraits commerciaux et d'autres préparés au laboratoire. De là, nous pourrions fixer un pourcentage moyen d'alcaloïdes, pourcentage auquel on ramènerait tous les extraits, en somme « standardiser » les extraits de Ciguë.

Ce fut le but de notre travail dont l'exposition comporte plusieurs chapitres :

- I. — Etude historique des principaux dosages de la Conine dans les préparations de Ciguë.
- II. — Dosage de la Conine par l'iodobismuthate de potassium.
- III. — Etude de quelques préparations commerciales. — Leur teneur en alcaloïdes.
- IV. — Préparation et dosage de quelques extraits « Codex 1908 ».
- V. — Essais et dosages physiologiques.
- VI. — Conclusions.

Avant d'exposer ce travail, il nous est un devoir d'exprimer notre profonde gratitude à M. le Professeur GORIS. Nous lui gardons une infinie reconnaissance de nous avoir accepté dans son laboratoire.

C'est à lui que nous devons le sujet de cette thèse et son accomplissement, grâce à ses conseils éclairés et à ses incessants encouragements.

Nous remercions aussi M. le Professeur DELÉPINE et M. le Professeur Agrégé MASCRÉ, qui nous font l'honneur de participer au Jury de cette thèse.

Nos remerciements vont également à M. M.-M. JANOT, assistant du cours de Pharmacie galénique, ainsi qu'à notre ami R. POTTIER, pour leurs conseils judicieux et leur bienveillante sympathie.

Enfin, nous exprimons toute notre reconnaissance au Conseil de la Faculté qui, en nous attribuant une partie importante du legs LE METTAIS, nous a apporté ainsi un secours très précieux dans l'élaboration de cette étude.

CHAPITRE I.

Etude historique des principaux dosages de la Conine dans les préparations de Ciguë.

La Conine étant une base non oxygénée, liquide ($Eb_{750} = 165^{\circ},8$), volatile, facilement entraînable par distillation, il est difficile d'adapter à son dosage les procédés normaux employés pour les autres alcaloïdes.

D'autre part, les préparations de Ciguë renferment des sels ammoniacaux, et, lors du déplacement de la Conine par une base, on déplace également l'ammoniaque, ce qui constitue une cause d'erreur importante dans les méthodes comportant une distillation directe.

De nombreux procédés, volumétriques ou gravimétriques ont été néanmoins proposés pour le dosage de la Conine dans les extraits ou dans la plante elle-même.

Il nous a semblé utile de donner un bref aperçu des plus importants.

I. — PROCÉDÉS VOLUMÉTRIQUES.

Dans ces procédés, on opère le déplacement de l'alcaloïde à l'aide d'un alcali : chaux, ammoniacque, potasse ou soude ; ce déplacement est parfois précédé d'un traite-

ment par l'acide chlorhydrique ou sulfurique, à froid ou à chaud.

1° *Procédés à la chaux.*

A. — *Procédés directs.*

a) *Procédé Dieterich* (1). — L'extrait (2 g.) est dissous dans de la chaux (0 g., 20) éteinte par de l'eau (3 g.), puis on ajoute de la chaux calcinée pulvérisée (10 g.) et on épuise avec de l'éther (30 g.) dans un appareil à épuisement continu. La durée de l'opération est de deux heures. On peut faire un nouvel épuisement. L'extrait éthéré recueilli dans un vase taré est additionné de 1 cm³ d'eau, on évapore au bain-marie à 30°.

Quand le produit résiduel ne pèse plus que 1 g., 50, on le redissout dans 0 g., 50 d'alcool dilué, on ajoute deux gouttes d'acide rosolique (solution alcoolique au 1/100°) et on titre à l'aide d'acide sulfurique au centième normal.

b) *Procédé Partheil* (2). — On dissout 2 g. d'extrait de Ciguë dans 3 g. d'eau, on mélange à 10 g. de chaux vive; la chaleur dégagée par la combinaison de l'eau et de la chaux permet d'obtenir une masse sèche et pulvérulente. On l'épuise au Soxhlet par de l'éther pendant deux à trois heures. On distille l'éther séparé jusqu'à un volume restant de 2 cm³. On ajoute au résidu 50 cm³ d'acide sulfurique au centième normal. On chasse complètement l'éther au bain-marie, on filtre et on complète à 100 cm³. On prélève 50 cm³, on titre l'excès d'acide par la soude au centième normal en présence d'iodéosine et d'éther.

(1) DIETERICH. — Der alkaloidgehalt der narcotischen extracte. *Pharm. Centralhalle*, 1887, 28, 21-30.

(2) PARTHEIL (A.). — Ueber die Bestimmung der alkalöide in narkotischen extracten. *Pharm. Centralhalle*, 1892, 33, 524.

c) *Procédé Kremel* (1). — L'extrait de Ciguë (7 g.,5) est dissous dans un peu d'eau (10 à 15 cm³), on complète à 150 cm³ avec de l'alcool à 95° et on ajoute 10 g. de chaux hydratée. On abandonne 24 heures en agitant fréquemment. On filtre, on additionne la solution filtrée de 1 g. d'acide tartrique. On sépare, par filtration, le tartrate de calcium et d'ammonium et on prélève 100 cm³ du filtrat = 5 g. d'extrait. On y ajoute 25 cm³ d'eau. On évapore l'alcool au bain-marie, on filtre, on recueille la solution acide dans une ampoule à décantation et on l'agite avec de l'éther. On soutire l'éther, après quoi on alcalinise la solution aqueuse par la soude et on épuise à trois reprises avec de l'éther. Toute la Conine passe dans l'éther ; on additionne l'éther de son volume d'alcool et de 25 cm³ d'acide chlorhydrique au centième normal. On titre l'excès d'acide par la soude au centième normal, en présence de tournesol ou de cochenille.

N.-B. — H. WEBSTER (2), en 1907, a étudié l'élimination de l'ammoniaque à l'état de tartrate en employant une solution d'acide tartrique dans l'alcool absolu.

B. -- Procédé comportant l'emploi préalable d'acide chlorhydrique.

d) *Procédé Lösch* (3). — La plante pesée est traitée à l'ébullition avec de l'eau chlorhydrique, le résidu est exprimé et lavé à l'eau, les liquides réunis sont évaporés au 1/4 de leur volume. Le résidu est distillé avec de la chaux en refroidissant soigneusement le distillat. Ce distillat, incolore, contient les alcaloïdes, plus de l'ammo-

(1) KREMEL (A.). — Notizen zur Prüfung der Arzneimittel. *Pharm. Post.*, 1887, 20, 521.

(2) H. WEBSTER. — Alkaloidal assay : a simple general method. *Amer. Journ. of Pharm.*, 1907, 79, 299-307.

(3) LÖSCH (A.). — Zur quantitativen Bestimmung von alkaloiden in den Pflanzen. *Pharm. Zeit., f. Russl.*, 1879, 18, 545-559.

niaque. On sature exactement avec de l'acide sulfurique, on évapore à sec au bain-marie. Le résidu est extrait avec de l'alcool à 90° bouillant. Le sulfate d'alcaloïde seul passe dans l'alcool. Cette solution évaporée à sec est reprise par l'eau et agitée trois fois avec de l'éther et une solution de potasse renouvelée à chaque fois.

On sépare l'éther, on l'agite avec une quantité connue d'acide sulfurique titré. L'éther est distillé, on dose l'excès d'acide.

2° *Procédés à l'ammoniaque.*

a) *Procédé Beckurts* (1). — Ce procédé comporte l'emploi de l'eau de baryte, mais c'est dans le but d'éliminer la chlorophylle à l'état de complexe de baryum, et des essais comparatifs ont été faits sur l'extrait de *Jusquiame* pour vérifier le non-entraînement des alcaloïdes par la précipitation.

L'extrait (5 g.) est dissous dans l'alcool dilué (50 cm³), on ajoute un petit excès d'eau de baryte, on étend à 150 cm³ et laisse en repos. On filtre, on précipite l'excès de baryte par un courant d'acide carbonique. On filtre et prélève 75 cm³, puis on évapore à consistance sirupeuse. Le produit est délayé dans un mélange d'eau (5 cm³), alcool (3 cm³), ammoniaque (1 cm³), puis agité avec du chloroforme. On opère sur la solution chloroformique, comme dans le procédé VAN ITALIE cité plus loin.

b) *Procédé Schweissinger et Sarnow* (2), légèrement modifié et appliqué par FRICOTEL (3).

(1) BECKURTS. — Zur alkaloidbestimmung in chlorophyllhaltigen extrakten. *Pharm. Centralhalle*, 1889, **30**, 577-578.

(2) SCHWEISSINGER et SARNOW. — Ueber ein einfache method zur Bestimmung der alkaloid in narkotischen extrakten. *Pharm. Centralhalle*, 1890, **31**, 771-775.

(3) FRICOTEL (J.). — Sur la variation du titre alcaloïdique dans quelques extraits. *Thèse Dr Un. Pharm.*, Nancy, 1908, 22.

On dissout l'extrait (2 g.) dans de l'eau (8 cm³), on ajoute 2 cm³ d'ammoniaque, 40 cm³ d'un mélange d'éther (25 cm³) et de chloroforme (15 cm³) au lieu de 15 et 25 dans le procédé original). On agite ; au bout d'une demi-heure, on prélève 20 cm³ du mélange éthéro-chloroformique. On laisse évaporer et on dissout le résidu dans l'alcool. On ajoute un peu d'eau. Le dosage se fait acidimétriquement, en présence de teinture de cochenille.

Procédé comportant un traitement par un acide avant l'action de l'ammoniaque.

1) Par l'acide sulfurique dilué.

c) *Procédé Van Itallie* (1). — L'extrait (5 g.) est additionné de 10 gouttes d'acide sulfurique dilué et délayé dans de l'eau. On complète à 150 cm³ et on laisse macérer 1 ou 2 heures. On ajoute 25 cm³ d'une solution à 10 p. 100 d'acétate neutre de plomb. Quand le précipité s'est déposé, on filtre 50 cm³, on y ajoute 10 cm³ d'acide sulfurique dilué et on filtre. On prélève 50 cm³ qu'on additionne d'ammoniaque jusqu'à réaction alcaline. On agite à trois reprises avec un égal volume de chloroforme, on distille les liqueurs. On dissout le résidu dans 5 cm³ d'alcool dilué. On titre à l'acide au centième normal.

2) Par l'acide chlorhydrique.

d) *Procédé Ranwez* (2). — L'extrait (5 g.), dissous dans l'alcool à 80°, est agité avec de l'acide chlorhydrique dilué ;

(1) VAN ITALLIE. — Bestimmung der alkaloidgehalt im Extract. Hyoscyami. *Nedert. Tijdschr v. Pharm. Chem. en toxikol*, 1889, 6.

(2) RANWEZ. — Note sur le dosage des alcaloïdes dans les médicaments galéniques à base d'Aconit, de Belladone, de Jusquiame, de Stramoine et de Ciguë. *Journ. Pharm. Chim.*, 5^e série, 1893, 28, 208-214 et 264-268.

la solution obtenue est évaporée au $\frac{1}{4}$, puis ramenée au volume primitif. On évapore encore au $\frac{1}{4}$, on filtre : on sépare ainsi la chlorophylle. On traite alors par l'ammoniac et l'éther, à basse température jusqu'à perception de l'odeur de Conine et on titre par de l'acide sulfurique au centième normal, en présence de tournesol sensible.

3) Procédé à la potasse.

e) *Procédé Gordin* (1). — 20 g. de poudre fine de feuilles ou de semences sont traités par 200 cm³ d'un mélange de 1 volume de chloroforme pour 3 volumes d'éther. On agite et ajoute 10 cm³ de potasse. On agite pendant 4 heures et laisse en contact une nuit. On prélève 10 cm³ du liquide clair. On agite avec 10 cm³ d'une solution alcoolique d'acide oxalique à 2 p. 100 ; on distille le liquide complètement et chasse au bain-marie, par un courant d'air les dernières traces. On laisse refroidir et on reprend le résidu par l'alcool absolu. On filtre et lave le récipient 3 fois avec 5 cm³ d'alcool absolu. On évapore la solution alcoolique jusqu'à sec, on ajoute 10 cm³ d'eau et complète à 25 cm³. On ajoute 20 g. de talc, puis on agite et filtre. Prélèvement de 12 cm³,5 additionnés de 25 cm³ d'éther de pétrole (Pt. Eb. inférieur à 60°), puis on déplace avec de la potasse.

A l'éther de pétrole séparé de la solution potassique, on ajoute de la magnésie, on filtre, puis on ajoute alors de l'éther saturé de gaz chlorhydrique et on distille. On dose le chlorhydrate obtenu avec le nitrate d'argent par la méthode de CHARPENTIER-VOLHARDT

(1) GORDIN (II.).— Assay of conium seed or leaves. *Amer. Journ. of Pharm.*, 1901, 73, 217-218.

4) Procédé à la soude.

f) *Procédé Cripps* (1). — Les fruits (5 g.), finement pulvérisés, sont épuisés au percolateur par un mélange de 25 cm³ d'alcool, 10 cm³ d'une solution à 50 p. 100 de gaz chlorhydrique dans le chloroforme. Le percolat est agité à 2 reprises avec 25 cm³ d'eau acidulée et l'on sépare.

L'extrait aqueux obtenu (50 cm³) est additionné de chloroforme puis alcalinisé par la soude. On répète l'épuisement, puis on met la solution chloroformique dans un vase taré renfermant de l'éther saturé d'acide chlorhydrique. On chasse l'éther et le chloroforme par un courant d'air au-dessous de 90°. Il reste un résidu cristallin de chlorhydrate d'alcaloïde que l'on titre par le nitrate d'argent.

II. — PROCÉDÉS GRAVIMÉTRIQUES.

Procédé Hager (2). — La solution renfermant les alcaloïdes est additionnée de potasse et épuisée à 3 reprises par l'éther. On verse l'éther dans une capsule de dimensions définies, tarée, on laisse évaporer. Quand il reste encore un peu d'éther, on place sous une cloche cette capsule surmontée elle-même d'une autre capsule renfermant de 3 à 6 g. de chlorure de sodium. On ajoute alors 30 à 50 g. d'acide sulfurique concentré. On laisse séjourner 1 à 2 jours sous la cloche et on pèse le chlorhydrate obtenu.

Procédé de la Pharmacopée Mexicaine (3). — Ce procédé est celui de la Pharmacopée des Etats-Unis, 8^e édi-

(1) CRIPPS (R. A.). — The estimation of the alkaloids of conium maculatum. *Pharm. Journ. and transactions*, London, 3^e série, 1887, **18**, 12-14 et 511-512.

(2) HAGER (H.). — Wägung des anilins, coniins, nicotins als hydrochlorate. *Pharm. Centralhalle*, 1871, **12**, 378-379.

(3) *Pharmacopoea Mexicana*, 5^e édition, 1925, 726-728.

tion, 1905. — 10 g. de fruits finement pulvérisés sont placés dans un matras de 200 cm³ et sont traités par 100 cm³ d'éther, 8 cm³ d'alcool et 3 cm³ d'ammoniaque. On laisse macérer 4 heures en agitant souvent. On prélève 50 cm³ de liquide auxquels on ajoute une solution d'acide sulfurique jusqu'à réaction acide. L'éther est chassé au bain-marie et on ajoute 15 cm³ d'alcool (absolu, sans doute) puis on laisse en contact 2 heures afin que le sulfate d'ammoniaque se dépose. Après filtration, on lave précipité et filtre avec de l'alcool. Les liqueurs étant réunies, on y ajoute une solution de carbonate de sodium pour neutraliser l'excès d'acide. On concentre au bain-marie de façon à n'avoir plus que 3 cm³ auxquels on ajoute 3 cm³ d'eau distillée et 2 gouttes d'acide sulfurique. On agite avec 15 cm³ d'éther pour enlever les matières grasses. On sépare l'éther et répète cette opération. Au liquide séparé de l'éther, on ajoute de la solution de carbonate de sodium jusqu'à réaction légèrement alcaline, et traite par des quantités successives d'éther de 15 cm³, 15 cm³ et 10 cm³. Les liqueurs éthérées sont réunies dans un vase taré et acidulées par l'acide chlorhydrique. On évapore l'éther au bain-marie, on chasse l'excès d'acide chlorhydrique par addition, à deux reprises, de 3 cm³ d'alcool et on évapore à une température ne dépassant pas 60°, jusqu'à poids constant. On pèse et calcule la teneur p. 100 d'alcaloïde exprimée en Conine.

N.-B. — En 1916, BEAL et BRADY (1) ont proposé une méthode à la fois gravimétrique et volumétrique, appliquée à la Ciguë. On extrait les alcaloïdes par l'éther ; dans la solution éthérée on fait passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux et sec — les alcaloïdes sont précipités à l'état de chlorhydrates — on les pèse après évaporation du solvant. On les dissout dans l'eau et on dose avec un alcali titré en présence de phtaléine du phénol.

(1) BEAL et BRADY. — The hydrochloride method for the determination of alkaloïds. *Journ. Ind. and Eng. chem.*, 1916, 8, 48.

En résumé, dans tous ces procédés, l'élimination de l'ammoniaque est réalisée, soit par évaporation partielle du solvant soit par formation d'un sel d'ammonium insoluble dans l'alcool très concentré.

L'évaporation partielle du solvant donne lieu à des pertes sensibles en Conine. MM. G. BERTRAND et JAVILLIER (1), au sujet de la Nicotine, constatent que « lorsque l'on distille la solution étherée pour chasser à la fois le solvant et l'ammoniaque, il y a entraînement d'une petite quantité d'alcaloïde ». Et, plus loin, « la perte due à la volatilisation atteint 3 à 5 mgr. sur des essais portant sur 50 mgr., soit une erreur de près de 1/10 »,

Cette remarque peut s'appliquer à la Conine qui se comporte d'une façon analogue, ainsi que nous l'avons constaté dans de nombreux essais.

Quant à la formation d'un sel d'ammonium insoluble dans l'alcool, lorsqu'on épuise le magma par l'alcool, l'épuisement en alcaloïde est incomplet, remarque qui avait déjà été faite par DRAGENDORFF (2).

On a cherché d'autres procédés éliminant l'ammoniaque par la formation d'un sel insoluble de l'alcaloïde, l'ammoniaque restant en solution.

Parmi ces procédés l'un a été appliqué au dosage de la Conine, c'est celui de M. JAVILLIER (3), lequel suit le principe et la technique du procédé de MM. G. BERTRAND et JAVILLIER (4) pour le dosage de la Nicotine.

On précipite la Conine par l'acide silicotungstique dans des conditions bien déterminées, puis, après avoir isolé le

(1) BERTRAND (G) et JAVILLIER. — Dosage de la nicotine à l'état de silicotungstate. *Ann. Chim. analyt.*, 1909, **14**, 165.

(2) DRAGENDORFF. — Manuel de Toxicologie, 2^e éd., trad. L. Gautier, 1886, Paris 157-159.

(3) JAVILLIER. — Sur les silicotungstates de Conicine, de Spartéine et d'Atropine. *Bull. Sc. Pharm.*, 1910, **17**, 315-320.

(4) BERTRAND et JAVILLIER. — Dosage de la Nicotine. *Ann. Chim. analyt.*, 1911, **16**, 251-256.

précipité on le décompose, et, par entraînement à la vapeur d'eau, la Conine distille dans de l'acide sulfurique titré, en excès.

M. JAVILLIER a déterminé les conditions optima de précipitation de la Conine par le réactif : « on précipite en milieu légèrement acide (1/2 millième), il importe de ne pas élever au-dessus la dose acide ; même au millième d'acide sulfurique, la sensibilité diminue fortement ».

Ce dosage est très séduisant, mais l'auteur du procédé conseille de ne pas trop se fier à un dosage difficile à exécuter, à cause de la précipitation en *milieu strictement défini*. D'ailleurs, M. JAVILLIER conclut : « Avec la Conicine, le bénéfice de l'emploi du silicotungstate est moindre en raison de sa solubilité qui n'est pas négligeable, correspondant à 0,20 de Conine pour cent, à 15°, et de l'accroissement de cette solubilité avec l'élévation de la température ».

Dans le même ordre d'idées, nous citerons un dosage qui consiste également à isoler un alcaloïde de l'ammoniaque en formant un sel insoluble d'alcaloïde. C'est le dosage que M. THOMS (1) a appliqué à la Belladone. Il emploie le réactif de DRAGENDORFF (2) qui donne, avec l'hyoscyamine et l'atropine, des composés insolubles.

Sa technique est la suivante :

2 g. d'extrait sont dissous dans 50 g. d'eau additionnée de 10 cm³ d'acide sulfurique à 10 p. 100 et on y ajoute en

(1) THOMS (II).— Die Verwendung der Kaliumwismutjodidlösung zur Bestimmung von alkaloiden. *Ber. der deutsch Pharm. Gesellschaft*, 1905, 15, 85-91.

(2) Le réactif de DRAGENDORFF modifié, employé par H. THOMS, est celui de KRAUT (1) obtenu à partir du sous-nitrate de bismuth (80 g.), que l'on dissout dans l'acide nitrique, $d = 1,18$ (30 p. 100), et on verse cette solution dans une solution aqueuse de 272 g. d'iodure de potassium. On laisse cristalliser l'azotate de potassium que l'on sépare et on complète à 1 litre.

(1) KRAUT. — Jodwismuthverbindungen organischer Basen. *Liebig's Annalen Chem.*, 1881, 210, 310.

agitant 5 cm³ de solution d'iodobismuthate de potassium. Le précipité recueilli sur un filtre sec est lavé avec 2 fois 5 cm³ d'acide sulfurique à 10 p. 100, puis, après l'avoir laissé égoutter, on le met dans un vase conique à large col, muni d'un bouchon de verre bien ajusté. On ajoute 0 g.,30 de sulfite de soude et 30 cm³ de lessive de soude à 15 p. 100. On ajoute rapidement 15 g. de chlorure de sodium et 100 cm³ d'éther. On laisse reposer 3 heures en agitant fréquemment.

L'éther qui contient les alcaloïdes se sépare bien ; on en prend 50 cm³, ce qui correspond à 1 g. d'extrait. Ces 50 cm³ de solution sont titrés à la façon habituelle, avec l'acide chlorhydrique au centième normal, en présence d'iodéosine comme indicateur.

Si l'on ne veut pas déterminer la teneur en bases volatiles, il suffit d'évaporer l'éther jusqu'à disparition de l'odeur narcotique. On reprend par très peu d'alcool et dilue avec de l'éther, puis on procède au titrage acidimétrique.

JONESCU (1), en opérant sur la quinine, la caféine, l'antipyrine, a obtenu des iodobismuthates insolubles desquels il a régénéré quantitativement les bases azotées mises en œuvre.

Le défaut de cette méthode est la précipitation de l'alcaloïde dans un milieu complexe : solution d'extrait dans l'eau, ce qui donne un précipité souillé. Il y aurait souvent avantage à extraire les alcaloïdes et l'ammoniaque, à les transformer en sulfates, puis effectuer la précipitation dans une solution beaucoup plus pure et dans un milieu bien défini.

En ce qui concerne la Conine, la méthode de M. JAVILLIER étant difficile à employer, par suite de la solu-

(1) JONESCU (D.).— Über die Fällbarkeit und quantitative bestimmung von alkaloiden mit Hilfe von Kaliumwismutjodidlösung. *Ber. der deutsch Pharm. Gesellschaft*, 1906, **16**, 130.

bilité du silicotungstate, nous avons cherché à appliquer la méthode au réactif iodobismuthique, suivie d'un déplacement par la soude et d'un entraînement par la vapeur d'eau.

L'emploi du réactif de DRAGENDORFF paraît se justifier, car M. J. LEFEBVRE (1), dans son étude critique des réactifs généraux des alcaloïdes, constate déjà sa grande sensibilité.

Etudiant l'action des réactifs de BOUCHARDAT, de VALSER, de MAYER, de DRAGENDORFF, de DE VRY et l'acide silicotungstique au point de vue de la sensibilité, sur 3 échantillons différents de Conine, LEFEBVRE a obtenu les résultats consignés dans le tableau ci-après (p. 23).

De tous ces réactifs, comme le tableau l'indique, deux sont à retenir : les réactifs de BOUCHARDAT et de DRAGENDORFF.

L'isolement des alcaloïdes par le réactif de BOUCHARDAT ne nous ayant pas donné de bons résultats, nous l'avons abandonné ; DRAGENDORFF (2) d'ailleurs, est également sceptique sur l'efficacité de cet isolement et émet l'opinion que « l'iode mis en liberté par des réactions secondaires peut décomposer les alcaloïdes eux-mêmes ».

Nous avons donc été amené à étudier le réactif de DRAGENDORFF et son application à la précipitation de la Conine (3).

(1) LEFEBVRE (J.). — Etude historique et critique des principaux réactifs généraux et de quelques réactions particulières d'alcaloïdes. *Thèse Dr Un. Pharm*, Paris, 1912, 96.

(2) DRAGENDORFF. — *Manuel de Toxicologie*, 2^e éd., trad. L. GAUTIER, 1886, Paris, 180-181.

(3) G. DE SANCTIS (1), en 1895, a employé le réactif iodobismuthique pour isoler la Conine dans les fruits et feuilles du *Sambucus nigra*. Il traite le complexe par l'hydrogène sulfuré, sépare le sulfure du bismuth et évapore la solution filtrée renfermant l'iodhydrate de Conine.

(1) G. DE SANCTIS. — Sull'esistenza della Conina nel *Sambucus nigra*. *Gazzetta Chimica italiana*, 1895, 25, 49-53.

Réactifs	Conine		
	A	B	C
BOUCHARDAT :			
Milieu neutre	1/20.000	1/26.000	1/40.000
Milieu sulfurique, acide concentré	1/12.000	1/15.000	1/100.000
VALSER :			
Milieu neutre	1/5.000	1/6.000	1/22.000
MAYER :			
Milieu neutre	1/1.800	1/2.500	1/4.000
DRAGENDORFF :			
Milieu sulfurique, acide concentré	1/10.000	1/12.000	1/80.000
DE VRY :			
Milieu chlorhydrique, acide concentré	1/9.000	1/16.000	1/32.000
<i>Acide silicotungstique :</i>			
Milieu chlorhydrique, acide au 1/20	1/3.500	1/5.000	1/8.000

PRÉPARATION DU RÉACTIF. — De nombreuses préparations du réactif de DRAGENDORFF ont été proposées, la formule primitive étant difficile à réaliser. Ces préparations sont longues, et, de plus, nous avons remarqué la difficulté avec laquelle de grosses quantités d'iodure de bismuth se dissolvaient dans l'iodure de potassium.

Aussi avons-nous cherché un mode de préparation plus rapide et pour ainsi dire extemporané. Il a l'avantage de toujours donner un réactif identique à lui-même, car on le prépare au moment du besoin, ce réactif s'altérant assez vite.

Notre réactif ne sera donc qu'une solution complexe d'un iodure de bismuth et de potassium dans l'iodure de potassium et à un taux relativement bas.

Pour le préparer, nous avons employé les proportions et la technique données par le supplément de 1926 du Codex (p. 36), à l'article : « Iodobismuthate de Quinine ».

Carbonate de bismuth.....	2 g.,50
Acide chlorhydrique officinal.....	5 cm ³
Iodure de potassium.....	12 g.,50
Eau.....	25 cm ³

Dans une fiole, introduire le carbonate de bismuth et 25 cm³ d'eau distillée, agiter pour mettre le carbonate de bismuth en suspension, puis ajouter 5 cm³ d'acide chlorhydrique officinal. Il se dégagera du gaz carbonique et on obtiendra la dissolution de la presque totalité du sel de bismuth. Ajouter alors, par petites portions et en agitant, l'iodure de potassium. Filtrer. On a une solution iodobismuthique de couleur rouge-orangé.

CONDITIONS DE PRÉCIPITATION. — Ce réactif adopté, nous avons dû déterminer les meilleures conditions de son emploi et plus particulièrement celles concernant la réaction du milieu.

En solution neutre, l'eau dissocie rapidement le réactif.

En solution alcaline, il se décompose également ; une partie du bismuth précipite à l'état d'oxysels.

On ne peut donc opérer qu'en milieu franchement acide et nous avons déterminé la nature de l'acide et la quantité nécessaire à une précipitation complète. D'autre part, il faut ajouter le réactif à la solution acidulée d'alcaloïdes.

L'acide chlorhydrique est à rejeter, car l'iodure double de bismuth et de Conine est très soluble dans un excès. Or, nous recherchons une précipitation qui tende évidemment vers la totalité, et on ne peut opérer en milieu faiblement acide, car le réactif se décompose.

C'est donc à l'acide sulfurique que sont allées nos préférences, et, ainsi que le préconise LEFEBVRE, nous avons agi en milieu sulfurique concentré à raison de deux gouttes d'acide sulfurique concentré par centimètre cube de solution alcaloïdique.

Nous avons tout d'abord éprouvé le réactif sur une solution aqueuse de bromhydrate de Conine dont nous avons pris soin de vérifier la pureté (point de fusion, solubilité, absence de pouvoir rotatoire). Nous avons pris une quantité connue de solution alcaloïdique, nous l'avons acidifiée à raison de 2 gouttes d'acide sulfurique concentré par centimètre cube et ajouté, goutte à goutte, le réactif de DRAGENDORFF.

Nous avons obtenu un précipité rouge-carmin, amorphe, lourd, que nous avons recueilli sur un filtre d'amiante et séparé par centrifugation, puis lavé à l'eau sulfurique contenant 2 gouttes d'acide par centimètre cube, et finalement et rapidement avec quelques centimètres cubes d'eau distillée de manière à entraîner l'acide sans toutefois décomposer le précipité.

Ces opérations peuvent être réalisées dans des tubes de centrifugeuse.

On sèche à l'étuve à $+ 35^{\circ}$. On obtient une poudre amorphe, d'un beau rouge et très dense.

SOLUBILITÉS. — *Acétone.* — Grande solubilité. Par évaporation, on obtient une masse cristalline.

• *Alcool à 95°.* — Très soluble, moins cependant que dans l'acétone. Par évaporation, on a des cristaux identiques à ceux obtenus par la méthode de MM. FRANÇOIS

et L. G. BLANC (1), méthode que nous avons également essayée.

Ether acétique. — Très soluble et on obtient des cristaux par évaporation spontanée (2).

Alcool amylique 129°-131°. — Peu soluble.

INSOLUBILITÉ dans l'éther, le chloroforme, le sulfure de carbone, la benzine

La solubilité dans l'alcool le différencie de l'iodobismuthate d'émétine, obtenu et étudié par MM. MOREAU et ISNARD (3).

MM. FRANÇOIS et BLANC ont obtenu des iodobismuthates d'alcaloïdes cristallisés en milieu chlorhydrique. Ils ne parlent pas de l'iodure double de Conine et de Bismuth.

Nous avons appliqué leur méthode à la Conine et avons obtenu de beaux cristaux, très caractéristiques.

Nous avons pensé que, peut-être, nous pourrions en obtenir en milieu sulfurique, à la concentration à laquelle nous opérons la précipitation.

Nous avons mélangé notre réactif et la solution de bromhydrate de Conine bouillante. Par refroidissement se sont déposés les mêmes cristaux qu'avec la méthode de M. FRANÇOIS.

(1) FRANÇOIS et L.-G. BLANC. — Méthode générale de préparation des iodobismuthates des alcaloïdes à l'état cristallisé. *Bull. Soc. Chim.* [4], 1923, **33**, 333-341. Mode de préparation de quelques iodobismuthates d'alcaloïdes cristallisés. *Lòc. cit.*, 640-654.

(2) Rappelons que l'emploi de l'éther acétique comme solvant a permis à Ch. ASTRE (1) d'étudier les iodures doubles de bismuth et de potassium.

(3) MOREAU et ISNARD. — Iodure double d'émétine et de bismuth. *Bull. Sc. Pharm.*, 1923, **30**, 129-133.

ISNARD. — Sur les iodures doubles de bismuth et d'émétine. *Bull. Sc. Pharm.*, 1925, **32**, 81-82.

(1) ASTRE. — Sur un nouvel iodure de bismuth et de potassium. *C.R. Ac. Sc.*, 1890, **110**, 525-527. — Sur quelques nouveaux iodures doubles de bismuth et de potassium. *C. R. Ac. Sc.*, 1890, **110**, 1137-1139.

ANALYSE. — Nous avons cherché à nous rendre compte de la structure d'un iodobismuthate de Conine, préparé en milieu acide sulfurique.

Après quelques insuccès, en essayant le dosage du bismuth par transformation en tartrobismuthate de sodium, puis en carbonate de bismuth et enfin en oxyde Bi^2O^3 par calcination, nous avons, alors, employé une méthode analogue à celle décrite par MOREAU et ISNARD (1). Nous nous sommes de suite aperçu qu'il existait un très grand nombre de combinaisons et nous pouvons appliquer intégralement aux complexes iodobismuthiques de la Conine les observations déjà faites en 1895 par M. DELÉPINE (2) en étudiant ceux de l'hexaméthylène tétramine. « La composition du produit variant avec la nature du réactif, son acidité, sa concentration, celle de la base et aussi avec la proportion variable des sels étrangers. »

Cependant, le type le plus souvent rencontré a été : $\text{BiI}^3, \text{C}^8\text{H}^{17}\text{NIH}$.

N.-B. — L'étude de ces combinaisons dépassant le cadre de notre sujet de thèse ne nous a pas retenu plus longtemps, elle est poursuivie au Laboratoire de M. le Prof^r GORIS, par M. M. JANOT et E. CIONGA.

(1) MOREAU et ISNARD. — *Loc. cit.*

(2) DELÉPINE. — Combinaison de l'hexaméthylène-amine avec l'iodure de bismuth. *Bull. Soc. Chim.* (3), 1895, **13**, 351-352.

CHAPITRE II.

Dosage de la Conine par l'iodobismuthate de potassium

En possession d'un précipité facilement isolable, nous avons adopté une méthode de dosage analogue à celle que MM. G. BERTRAND et JAVILLIER (1) ont employée dans leur procédé à l'acide silicotungstique pour la Nicotine.

Pour le dosage de la Conine, nous proposons de la déplacer de sa combinaison par un alcali et de distiller en milieu aqueux ; la Conine, facilement entraînable par la vapeur d'eau, distille avec elle et on la recueille dans une quantité connue d'acide sulfurique dont on titre l'excès. La différence nous permettra de calculer la quantité de Conine.

Comme alcali, nous avons employé la soude et nous avons entraîné la Conine par simple chauffage direct. Cette technique diffère un peu du procédé employé par MM. G. BERTRAND et JAVILLIER pour la Nicotine. Ils se servent de la chaux pour déplacer l'alcaloïde.

Nous nous sommes servi d'un appareil très simple, comprenant un ballon en verre, relié à un réfrigérant de Vigreux ascendant, lui-même soudé à un réfrigérant descendant ordinaire.

(1) *Loc. cit.*

Nous nous sommes livré à divers essais avant de mettre au point le procédé que nous proposons :

1° Nous avons d'abord cherché si toute la Conine passait dans la distillation. Pour cela, nous avons opéré avec 5 cm³ de la solution de bromhydrate de Conine à 1 p. 100 faite avec le sel pur et vérifié (ce qui correspond à 0,0305 de Conine base). On ajoute 15 cm³ de lessive de soude pure, plus 15 cm³ d'eau. On chauffe dans l'appareil prêt pour la distillation, jusqu'à commencement d'ébullition pour que la décomposition soit totale. On laisse alors, en contact, une dizaine de minutes, puis on distille 25 cm³ dans une quantité connue d'acide sulfurique au dixième normal.

Nous avons obtenu, dans ces conditions, des erreurs de 4 à 6 p. 100.

Nous avons alors modifié nos essais :

a) Tout d'abord en faisant plonger l'extrémité de l'appareil dans l'acide sulfurique au dixième normal : le distillat arrive donc au contact de l'acide et nous évitons ainsi les pertes de Conine dans l'atmosphère ;

b) D'autre part, nous reportant au dosage de MM. BERTRAND et JAVILLIER, nous y lisons que les auteurs recommandent : « de veiller à ce que le mélange en réaction ne se dilue pas par condensation d'eau ; au contraire, il faut concentrer progressivement et l'amener, à la fin, à ne plus occuper que quelques centimètres cubes ». Aussi, au lieu de distiller une quantité quelconque de liquide (25 cm³ dans les essais du début), nous avons poussé la distillation presque à sec, la limite étant fixée par l'aspect et l'épaississement du liquide.

Par des dosages successifs et nombreux, nous avons pu nous rendre compte que la plus grande partie, plus de 90 p. 100 de la Conine, passe avec les 25 premiers centimètres cubes, mais que jamais on n'obtient la totalité de

cette base. Il faut pour cela pousser la distillation très loin, comme nous le recommandons.

Avec ces modifications, nous arrivons à doser la Conine avec une erreur voisine de 1 p. 100.

Ce procédé nous permettant ainsi de doser la Conine dans de bonnes conditions, nous avons vérifié si la précipitation de la Conine par le réactif de DRAGENDORFF, dans les conditions que nous avons déterminées, est totale.

On précipite donc, suivant la technique indiquée précédemment, 5 cm³ de la solution à 1 p. 100 de Conine, on recueille le précipité sur un filtre, on lave à l'eau sulfurique, puis on introduit le tout dans le ballon avec 35 cm³ de lessive de soude pure. On chauffe jusqu'à commencement d'ébullition. On laisse en repos dix minutes, puis on distille dans 5 cm³ d'acide sulfurique au dixième normal en faisant plonger l'extrémité du tube dans le liquide. On dose l'excès d'acide non combiné avec de la soude au dixième normal en présence de phtaléine du phénol comme indicateur.

Nous avons trouvé dans ces conditions 0,0300 au lieu de 0,0305, soit 1,7 p. 100 d'erreur.

D'autres essais nous ont donné des résultats très comparables, les résultats les moins bons accusaient une perte de 2 à 3 p. 100.

Nous voyons donc que la précipitation par le réactif de DRAGENDORFF est satisfaisante.

Ces points acquis, nous avons songé à faire un dosage à double distillation, ce dosage consistant à dissoudre l'extrait dans un peu d'eau, déplacer la conine par la soude, distiller et recueillir dans l'eau sulfurique, précipiter par le réactif de DRAGENDORFF, recueillir le précipité, le décomposer par la soude et le distiller dans l'acide titré en quantité connue.

Ce procédé donne des résultats moins satisfaisants avec le bromhydrate de Conine, et les plus grands écarts de

dosage que nous avons obtenus ne dépassaient pas 4 p. 100.

Nous avons toutefois abandonné cette technique, parce que le chauffage d'un extrait de composition très complexe amène fatalement la décomposition partielle de matières organiques pouvant fausser le résultat.

D'autre part, la distillation est rendue très difficile par la formation d'une mousse très abondante envahissant l'appareil.

Nous avons adopté alors une autre technique de dosage, et c'est cette dernière qui nous a servi pour l'étude de toutes les préparations galéniques que nous avons faites ou essayées. Le principe consiste à déplacer l'alcaloïde par un alcali à froid et à le faire passer en solution dans de l'éther.

La solution étherée est épuisée par une solution d'acide sulfurique de titre déterminé. C'est dans cette solution que l'on précipite l'alcaloïde par le réactif de DRAGENDORFF, dans des conditions précises. Le précipité recueilli est alors décomposé par la soude, la Conine est entraînée par la vapeur d'eau et recueillie dans une solution d'acide sulfurique de titre connu et en excès.

Des essais nombreux ont été faits auparavant sur des quantités connues de bromhydrate de Conine, et voici la technique que nous avons suivie :

a) *Extraction.* — Obtention de la solution sulfurique d'alcaloïdes.

On prend 5 cm³ d'une solution à 1 p. 100 de Bromhydrate de Conine représentant 0 g.,0305 de Conine.

On les introduit dans une ampoule à décantation avec 10 cm³ de lessive de soude pure et 50 cm³ d'éther. On laisse en contact une heure en agitant fréquemment, et puis, après avoir séparé cet éther, on épuise à nouveau avec, successivement, 50 cm³, 25 cm³ et 25 cm³ d'éther. Les solutions étherées réunies sont traitées par de l'acide

sulfurique dilué et épuisées. On se rend compte de l'épuisement complet par l'excès d'acidité du liquide aqueux soutiré.

La Conine passe en solution sous forme de sulfate.

Cette solution aqueuse, contenant des traces d'éther qui gêne la précipitation, est portée au bain-marie pour en chasser l'éther.

b) *Précipitation et dosage.* — La précipitation doit se faire en solution sulfurique contenant deux gouttes (mesurées au compte-goutte normal) d'acide officinal par centimètre cube de solution. On a une solution sulfurique d'alcaloïde de titre inconnu. On neutralise donc exactement la solution sulfurique et on y ajoute alors l'acide dans la proportion indiquée.

On ajoute enfin le réactif de DRAGENDORFF jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de précipité. Au bout de 5 minutes, l'iodure double est rassemblé, on le jette sur un filtre sans plis et on s'assure que le filtrat est bien exempt de Conine.

On a un précipité rouge qu'on lave à l'eau sulfurique de même concentration que celle dans laquelle on effectue la précipitation.

On le place dans un ballon avec 35 cm³ de lessive de soude pure. On chauffe jusqu'à commencement d'ébullition.

On laisse en repos dix minutes et on distille jusqu'à épaississement visible du liquide résiduel, dans 50 cm³ de solution d'acide sulfurique au dixième normal.

On dose l'excès d'acide non combiné.

1 cm³ d'acide sulfurique au dixième normal correspond à 0,0127 de Conine.

Opérations effectuées :

Quantité de Conine		Pourcentage d'erreur
Introduite	Retrouvée	
0,0305	0,0300	1,70 p. 100
0,0305	0,0305	0,00 —
0,0305	0,0306	0,34 —
0,0305	0,0306	0,34 —

Nous constatons que la méthode de dosage donne des chiffres très satisfaisants pour un dosage de cette nature, surtout en considérant le poids relativement faible de la prise d'essai.

Dans un essai mené très rapidement, c'est-à-dire dans de mauvaises conditions, nous avons obtenu le résultat suivant :

0,0305	0,0293	3,80 p. 100
--------	--------	-------------

Cette méthode volumétrique est simple et rapide, elle n'utilise que peu de produit, 2 à 3 g. d'extrait au maximum, et ne nécessite aucun matériel très particulier. Elle peut donc s'effectuer dans n'importe quelle officine, c'est pourquoi nous la proposons pour le dosage des préparations galéniques de Ciguë.

TECHNIQUE. — Dissoudre deux grammes d'extrait dans un peu d'eau, environ 5 cm³. Mettre le soluté dans une ampoule à décantation avec 10 cm³ de lessive de soude pure et 50 cm³ d'éther, puis agiter. Laisser en contact une heure, en agitant fréquemment. Décanté l'éther, épuiser à nouveau par 50 cm³ d'éther, répéter l'opération avec successivement deux fois 25 cm³ d'éther. Réunir les solutions étherées et les agiter avec de l'eau sulfurique à 2 p. 100 de façon à obtenir une soluté acide.

Les bases alcaloïdiques passent en solution aqueuse sous forme de sulfates.

Chasser l'éther dissous en portant la solution au bain-marie. Laisser refroidir. Neutraliser exactement la solution acide avec de la soude, en évitant surtout un excès et aciduler à raison de deux gouttes d'acide sulfurique concentré par centimètre cube de solution.

Précipiter par le réactif de DRAGENDORFF, en ajoutant goutte à goutte le réactif. Laisser reposer 5 minutes et recueillir le précipité formé sur un filtre sans plis.

Laver le filtre à l'eau sulfurique (deux gouttes d'acide, mesurées au compte-goutte normal, par centimètre cube d'eau distillée), puis placer le tout, filtre et précipité, dans un ballon avec de la lessive de soude, 35 cm³. Monter l'appareil et chauffer jusqu'à commencement d'ébullition. Laisser macérer 10 minutes, puis distiller dans 5 cm³ d'acide sulfurique au dixième normal. On arrêtera le chauffage aux premières boursoffures du liquide résiduel.

On dose l'excès d'acide non combiné avec la soude au dixième normal en présence de la phtaléine du phénol.

1 cm³ d'acide sulfurique au dixième normal correspond à 0,0127 de Conine base.

Naturellement dans le cas du dosage des préparations galéniques de Ciguë, le précipité ne comporte pas que de l'iodure double de bismuth et de Conine, mais il comprend encore les alcaloïdes voisins de la propylpipéridine : N-méthyl-conine, conhydrine, pseudoconhydrine, conicéine, qui se trouvent dans la Ciguë. Dans notre cas particulier, nous ne dosons que les alcaloïdes volatils et entraînés par la vapeur d'eau ; soit : la conine, la N-méthyl-conine et la conicéine ; alcaloïdes se trouvant être les plus actifs.

Ces alcaloïdes seront exprimés en Conine.

Ce dosage étant établi, il ne restait plus qu'à l'appliquer à des préparations commerciales.

Nous avons étudié les diverses formes pharmaceutiques extractives, puis comparé les produits commerciaux de ces différentes formes, enfin préparé nous-même des extraits et cherché à établir la meilleure forme et le titre que l'on doit exiger d'un bon extrait de Ciguë.

CHAPITRE III.

Etude de quelques préparations commerciales. Leur teneur en alcaloïdes.

L'extrait de Ciguë du Codex de 1908 est un extrait alcoolique repris par l'eau; préparé avec les *fruits* de Ciguë (semences de Ciguë).

Au Codex de 1884, à côté de cette préparation, il existait un extrait de suc, préparé avec les *feuilles*. Enfin, avec les feuilles on a fait des extraits aqueux et alcooliques.

Quant à la *racine* de Ciguë, M. LEPAGE (1) en utilisant le réactif iodocadmique, a montré qu'elle ne renfermait que « des quantités extrêmement minimes d'alcaloïdes ».

Il est intéressant de connaître la valeur de toutes ces préparations et de justifier ou non le choix du Codex de 1908.

Nous avons donc fait de nombreux dosages d'extraits commerciaux, mis gracieusement à notre disposition par les maisons DAUSSE, ADRIAN, DELAMARE, DARRASSE, que nous sommes heureux de remercier.

(1) M. LEPAGE.— Contribution à l'étude pharmacologique de la Ciguë. *Conium maculatum*. Journ. Pharm. Chim. [5], 1885, 11, 10-12.

Nous donnons une liste de ces extraits :

1° Extraits Codex 1908. — Hydroalcooliques de semences

1. Extrait mou Teneur en eau : 16 p. 100.
Age : incertain.
Conservé sans précautions spéciales
depuis de nombreuses années.
Titre : 0,90 p. 100.
2. Extrait mou..... Teneur en eau : 12,5 p. 100.
Age : incertain.
Titre : 2,25 p. 100.
3. Extrait mou..... Teneur en eau : 19 p. 100.
Age : septembre 1926-juin 1928
Titre : 1,8 p. 100.
4. Extrait mou..... Teneur en eau : 26 p. 100.
Age : inconnu.
Titre : 2,68 p. 100.
5. Extrait mou..... Teneur en eau : 10 p. 100.
Age : inconnu.
Titre : 0,320 p. 100.
6. Extrait mou..... Teneur en eau : 21 p. 100.
Age : novembre 1927-juin 1928.
Titre : 2,50 p. 100.

Il semble que pour l'extrait 5, il y ait eu une confusion dans l'étiquetage, ce doit être un extrait de feuilles et non de semences qui ont un titre toujours supérieur.

2° Extraits hydroalcooliques de feuilles.

- Extrait A..... Teneur en eau : 5,1 p. 100.
Age : mars 1924-juin 1928.
Titre : 0,145 p. 100.
- Extrait B..... Teneur en eau : 27 p. 100.
Age : inconnu.
Titre : 0,200 p. 100.

3° Extrait aqueux de feuilles.

Teneur en eau : 17 p. 100.

Age : avril 1922-juin 1928.

Titre : 0,120 p. 100.

4° Extrait de suc.

Teneur en eau : 8 p. 100.

Age : octobre 1922-juillet 1928.

Titre : 0,130 p. 100.

Nos dosages ne se sont pas bornés aux différents extraits, nous avons également appliqué notre procédé au dosage de la poudre, de la teinture et de l'extrait fluide.

5° Poudre de semences.

Pour doser la poudre, on opère sur 10 grammes, de la même façon que pour l'extrait et on prend une partie aliquote de l'éther d'épuisement :

1) Titre : 0,90 p. 100

2) Titre : 0,60 p. 100

6° Teintures.

Pour doser les teintures, on prend 50 grammes de liquide. On évapore pour chasser l'alcool. Le résidu est traité comme l'extrait. Mais, dans cette opération, il est probable qu'une partie de la Conine distille avec l'alcool.

Il est assez difficile de le démontrer, car l'iodobismuthate et le silicotungstate sont solubles dans l'alcool. D'autre part, la coloration au nitroprussiate de soude — réaction très sensible — ne se fait pas dans l'alcool (1) :

(1) GUABUTTI — Contributo allo conoscenza delle reazioni analitiche della Conina. *Boll. Chim. Farm.*, 1906, **45**, 289-290.

Teinture de feuilles	Titre : 0,016 p. 100
Teinture de semences : A	— 0,017 p. 100
— — B	— 0,012 p. 100
— — C	— 0,018 p. 100

7° Extrait fluide à parties égales.

On opère comme pour la teinture.. Titre : 0,046 p. 100

Il ressort de cette étude, que toutes les préparations galéniques autres que les extraits sont à abandonner ; que, d'autre part, les préparations de feuilles ne sont pas très riches en alcaloïdes et que seul l'extrait de semences Codex est à conserver.

Ces faits avaient d'ailleurs été mis en évidence par BOCHEFONTAINE et MOURRUT (1), au cours de recherches physiologiques.

En outre, nous constatons de grands écarts en teneur alcaloïdique dans les extraits de semences, ce qui peut expliquer les résultats si contradictoires que l'on a relatés dans l'emploi des préparations galéniques de Ciguë.

Le Codex ne fixe aucune teneur exigible en alcaloïdes, ni aucun essai de toxicité de ces extraits.

Nous constatons enfin que trois d'entre eux ont une teneur alcaloïdique qui oscille autour de 2,5 p. 100 cm³ ce qui pourrait être un titre acceptable.

Il reste donc à voir si ce titre de 2,5 p. 100 est difficile à obtenir.

(1) BOCHEFONTAINE et MOURRUT. — Sur le pouvoir toxique de l'extrait de semences de Ciguë. *C. R. Ac. Sc.*, 1873, 87, 890.

CHAPITRE IV.

Préparation et dosage de quelques extraits « Codex 1908 ».

Pour nous rendre compte s'il était possible d'obtenir facilement un extrait titrant 2 à 3 p. 100, comme nous l'ont montré les meilleures préparations commerciales, nous avons préparé des extraits alcooliques en partant de semences achetées dans le commerce et de semences récoltées par nous-même.

Nous nous sommes donc procuré des semences commerciales et nous en avons récolté, au cours de l'été 1927, à Haute-Isle, près de Mantes, avec l'aide bienveillante de M. E. COLAS.

Nous profitons de cette circonstance pour le remercier de son affabilité et de sa grande complaisance.

Nous avons suivi, pour la préparation, la technique du Codex, nous avons effectué l'évaporation dans le vide et opéré toujours au bain-marie, à une température ne dépassant pas 50° à 55°.

Les macérations alcooliques furent faites à 35°, à l'étuve.

1° **Semences commerciales** provenant du midi de la France,
récolte 1927.

Titre de la poudre de semences	1,12 p. 100
Poudre mise en œuvre	500 g.
Quantité d'extrait obtenu	33 g.
Titre de l'extrait	5,8 p. 100
Titre de la poudre épuisée	0,279 p. 100
Rendement en extrait	6,66 p. 100

Au début de la distillation, l'alcool qui se condense dans le réfrigérant contient un peu de Conine indiquée par la réaction à l'acide silicotungstique, malgré son peu de sensibilité en milieu alcoolique.

A la fin de la deuxième distillation — distillation aqueuse — l'eau du distillat contient une quantité notable d'alcaloïde qui va en augmentant dans les deux dernières portions.

La quantité des alcaloïdes existant dans la poudre et l'extrait obtenu nous montre bien en effet une perte assez notable.

2° **Semences commerciales** provenant du midi de la France,
récolte 1920.

Titre de la poudre de semences	0,8 p. 100
Poudre mise en œuvre	250 g.
Quantité d'extrait obtenu	18 g.
Titre de l'extrait	2,4 p. 100
Titre de la poudre épuisée	0,39 p. 100
Rendement en extrait	7,32 p. 100

Nous n'avons pu constater l'existence de la Conine dans le distillat alcoolique, par contre, nous en avons trouvé surtout dans les dernières portions du distillat aqueux. Le bilan des alcaloïdes dans la poudre et dans l'extrait nous montre ici qu'il y a perte d'alcaloïde, mais moins importante que dans le cas précédent.

3° Semences de Haute-Isle,

récolte 1927.

Ces semences ont été récoltées avant maturité complète, comme le recommande le Codex.

Titre de la poudre de semences	1,62 p. 100
Poudre mise en œuvre.....	83 g.
Quantité d'extrait obtenu	7 g. (environ)
Titre de l'extrait.....	4,60 p. 100
Titre de la poudre épuisée.....	0,370 p. 100
Rendement en extrait.....	8,40 p. 100

Au cours de la préparation nous avons constaté dans les distillats aqueux et alcoolique la présence de Conine.

De ces résultats nous pouvons conclure :

a) Qu'il est facile d'obtenir un extrait beaucoup plus riche en alcaloïde que les extraits commerciaux actuels.

Ces extraits peuvent présenter entre eux de grandes variations imputables à l'état de maturité de la semence et surtout aussi au mode opératoire ;

b) Que la préparation doit se faire à la plus basse température possible. En opérant avec grand soin dans le vide et à 50°, nous avons eu des pertes en Conine assez importantes. Toutefois, ces pertes sont bien moins fortes qu'en opérant au bain-marie ordinaire, et c'est peut-être à cela qu'il faut rapporter l'écart entre le titre alcaloïdique de nos préparations et celles du commerce ;

c) Nous ferons aussi remarquer que les semences sont plus riches en alcaloïde que les poudres que nous avons pu nous procurer directement (1,62 et 1,12 p. 100 au lieu de 0,6 et 0,9 p. 100) ;

Ce résultat semble pouvoir s'expliquer par une altération plus rapide dans la poudre que dans la semence entière ;

d) L'état de conservation et l'âge de la semence ont également une importance capitale. Avec des semences de l'année et des semences conservées depuis 7 années, nous avons obtenu des extraits titrant respectivement 5,6 p. 100, 2,4 p. 100 (N.B.);

e) Les digestions du Codex ne donnent qu'un épuisement partiel des poudres qui contiennent encore au moins 1/4 environ de leur Conine ;

f) La semence peu mûre contient plus d'alcaloïde que la semence mûre. L'extrait préparé avec ces semences est riche en substances extractives sans grande valeur et qui ont pour résultat de diminuer le pourcentage de la teneur en alcaloïdes ;

Par toutes ces remarques, nous voyons qu'il est possible d'obtenir des extraits plus riches en alcaloïde, mais que ces extraits présentent de grandes différences entre eux.

Si donc on veut un extrait toujours constant dans son action thérapeutique, on devra fixer un titre « standard » et ramener à ce titre tous les extraits, soit avec un extrait inactif, soit avec du lactose.

Le titre de 2,5 p. 100 ne nous semble pas exagéré, puisque nous voyons que la teneur des bons extraits commerciaux oscille dans cette limite et que nous-même avons pu obtenir des extraits plus actifs. Le titre 2,4 p. 100 a même été atteint avec des graines conservées pendant 8 ans.

N.-B.— H. METSAPA (1) a étudié la perte en alcaloïdes des plantes, au cours de leur dessiccation. Sur les *sommités fleuries* de la grande Ciguë, il a constaté que cette opération altérerait relativement peu la richesse en principes actifs, la perte n'étant que de 10 p. 100 au maximum, alors que celle-ci peut atteindre 90 p. 100 pour d'autres plantes (feuilles de Belladone et Jusquiame).

L'extrait ainsi préparé subira, comme tous les autres, des changements de titre. Ces variations ont été sérieu-

(1) METSAPA. — *Über die abnahme des alkaloidgehaltes in Pflanzenteilen beim Trocknungsprozess.* *Pharmacia*, 1926, 6, 226-232.

sement étudiées par ADRIAN (1), YVON (2), PATEIN (3), FRICOTEL (4), ANTON ALTAN (5).

Pour éviter ces diminutions de titre, ou tout au moins les limiter, ces auteurs préconisent les extraits secs. M. FRICOTEL, notamment a préparé des extraits secs dans le vide et à la température de 60-65°.

Ces extraits lui ont donné satisfaction et les variations de titre ont été nulles dans la période de huit mois, qui a suivi leur préparation. Cette forme serait donc peut-être à conseiller, car il n'est pas douteux qu'un extrait sec s'altère moins vite qu'un extrait ferme aqueux.

(1) ADRIAN. — Sur la variabilité de la richesse médicamenteuse des préparations officinales de plantes très actives. *Journ. Pharm. Chim.* [5], 1891, **24**, 39-41.

(2) YVON. — Sur la variabilité de la richesse des extraits médicinaux de plantes actives. *Journ. Pharm. Chim.* [5], 1891, **24**, 43.

(3) PATEIN. — Sur la variabilité de la richesse médicamenteuse des extraits de plantes médicinales. *Journ. Pharm. Chim.* [5], 1891, **24**, 140-142.

(4) FRICOTEL (J.). — Sur la variation du titre alcaloïdique dans quelques extraits. *Thèse Doct. Un. Pharm. Nancy*, juillet 1908, 153-163.

(5) ANTON ALTAN. — Contribution à l'étude de quelques extraits narcotiques. Bucarest, 1899, 7-9.

CHAPITRE V.

Essais et dosages physiologiques.

Le dosage chimique précédent nous permet donc d'apprécier la teneur en alcaloïdes totaux des préparations de Ciguë avec une approximation qui ne dépasse pas 2 p.100. Il était intéressant de contrôler ce dosage par un examen physiologique.

Notre chiffre d'alcaloïdes totaux étant exprimé en Conine, bien que se rapportant à des alcaloïdes nombreux, nous pouvons, en injectant à des animaux un poids d'extrait correspondant à une dose de Conine mortelle pour l'animal, juger de la valeur toxique de cet extrait.

Suivant le résultat obtenu, nous augmenterons ou diminuerons la dose d'extrait et nous déterminerons ainsi sa valeur toxique par rapport à la Conine.

Nous nous sommes reporté, pour cette étude physiologique, aux travaux de M. le Dr Paul BOYER (1) et de M. A. RICHAUD (2), sur la pharmacodynamie du bromhydrate de Conine.

Ces derniers ont recherché la dose mortelle du brom-

(1) Dr P. BOYER. — Contribution à l'étude pharmacodynamique de quelques bases pipéridiques. *Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1926.

(2) A. RICHAUD. — Etude pharmacothérapique sur le bromhydrate de Cicutine. *Arch. Intern. Pharmacodynamie*, 1921, 26, 81.

hydrate de Conine sur différents animaux de laboratoire : Grenouille, Souris, Cobaye, Lapin et Chien.

Nous nous limiterons à l'étude du Cobaye, l'animal de laboratoire par excellence, facile à se procurer, à manier et que tout pharmacien peut employer couramment.

D'ailleurs, ce sont ces animaux qui ont donné les résultats les plus nets à M. A. RICHAUD.

Nous avons d'abord reproduit les expériences de M. RICHAUD avec notre bromhydrate de Conine.

Résultats de M. A. Richaud

Dates	Poids de l'animal	Quantité (en g.) de Conine injectée par kg	Heure	Lieu de l'injection	Résultats
22/4/20...	♂ 355	0,014	15 h. 30	sous-cutan.	mort 15 j. après
3/5/20...	♀ 475	0,021	14 h. 55	intrapérit.	survie
8/6/20...	»	0,042	14 h. 5	»	»
16/6/20...	475	0,063	14 h.	»	»
12/6/20...	»	0,168	16 h. 5	sous-cutan.	mort à 16 h. 20
12/6/20...	♂ 740	0,054	16 h. 43	intrapérit.	survie
14/6/20...	»	0,081	16 h. 47	»	mort à 17 h. 15
18/6/20...	♂ 500	0,10	14 h. 20	»	mort à 14 h. 35

Dose mortelle = 0 g.,08 à 0 g.,09 par kg.

Expériences personnelles. — Nous avons effectué ces expériences avec une solution de bromhydrate de Conine à 1,637 p 100, ce qui correspond à une solution contenant 1 p. 100 de Conine ;

Poids du Cobaye	Quantité de bromhydrate injectée par kg.	Quantité correspondante en Conine base par kg.	Heure de l'injection	Résultats
g. 630	g. 0,075	g. 0,046	18 h. 15	survie
717	0,080	0,049	18 h. 20	survie
445	0,080	0,049	15 h. 50	intoxication très nette. Ne meurt pas.
461	0,085	0,052	15 h. 45	survie
852	0,090	0,055	18 h. 30	mort le lendemain matin
696	0,090	0,055	15 h. 40	mort à 16 h. 50
621	0,10	0,061	16 h. 30	mort à 18 h.
530	0,105		16 h. 55	mort à 18 h. 5

Nous pouvons donc conclure, comme M. A. RICHAUD, que la dose mortelle du bromhydrate de Conine en injection sous-cutanée, est comprise entre 0 g.,08 et 0 g.,09 par kg., ce qui correspond en Conine base, à une dose mortelle comprise entre 0 g.,0494 et 0 g.,0554, soit *pratiquement*, 0 g.,05.

L'unité toxique pour le Cobaye, exprimée par rapport au gramme, serait donc de l'ordre du *centième de milligramme*, et la dose toxique serait de 5 unités.

Ayant vérifié la dose mortelle de la Conine, nous avons cherché s'il y avait un rapport entre la dose mortelle de nos extraits et la quantité d'alcaloïdes exprimée en Conine déterminée par le dosage chimique.

Nous avons pris, pour nos essais préliminaires, l'extrait commercial de semences n° 4, titrant 2,68 p. 100 d'alcaloïdes. Nous avons dissous l'extrait dans un peu d'eau (2 à 3 cm³) et fait des injections sous cutanées.

Voici la série de nos essais :

Poids du Cobaye	Dose mortelle de Conine par kg.	Quantité d'extrait correspondant à la dose mortelle de Conine	Heure de l'injection	Résultats
g. 433	g. 0,0549	g. 0,90	15 h. 45	mort immédiate
676	0,0488	1,23	16 h. 15	mort à 16 h. 35
698	0,0427	1,15	16 h. 30	mort à 17 h.
415	0,0366	0,577	16 h. 50	mort à 17 h. 10
569	0,035	0,74	14 h. 55	mort à 15 h. 15
579	0,03	0,648	15 h. 05	mort à 15 h. 35
449	0,02	0,33	16 h. 05	mort à 16 h. 35
556	0,01	0,20	16 h. 05	fortement intoxiqué. A survécu

Nous constatons donc l'énorme différence de toxicité entre le bromhydrate de Conine et l'extrait de Ciguë.

La dose mortelle de la Conine pour le Cobaye est de 0 g. 05 par kg., ou 0 g. 00005 par g., soit 5 unités toxiques ; pour obtenir la mort des Cobayes avec l'extrait, nous devons leur injecter, non pas un poids d'extrait qui contiendrait 0 g. 05 d'alcaloïdes par kg. d'animal, mais un poids correspondant à 0 g. 01, c'est-à-dire 5 fois moins.

L'unité toxique des alcaloïdes de l'extrait sera également de l'ordre du centième de milligramme, mais la dose toxique sera de *une unité*, au lieu de cinq unités.

Ayant fixé la dose mortelle d'un de nos extraits, nous avons vérifié si les autres extraits de semences avaient des toxicités identiques. Nous avons opéré sur quatre extraits de notre collection.

Extrait commercial n° 6, titrant 2,5 p. 100 d'alcaloïdes.

Poids du Cobaye	Dose de Conine par kg.	Quantité d'extrait injectée corres- pondant à la dose de Conine	Heure de l'injection	Résultats
g.	g.	g.		
491	0,03	0,55	15 h. 10	mort à 16 h. 10
363	0,02	0,29	15 h.	mort à 17 h.
491	0,01	0,20	16 h. 30	survie

La dose toxique est de 0 g.,02 par kg., soit *deux unités*.

Extrait commercial n° 3, titrant 1,8 p. 100 d'alcaloïdes.

Poids du Cobaye	Dose de Conine par kg.	Quantité d'extrait injectée corres- pondant à la dose de Conine	Heure de l'injection	Résultats
g.	g.	g.		
651	0,02	0,723	15 h. 55	mort à 16 h. 5
635	0,01	0,35	16 h. 7	survie

La dose toxique est de 0 g.,02 par kg., soit *deux unités*.

Extrait préparé au laboratoire avec les semences commerciales. Récolte 1927, titrant 5,8 p. 100.

Poids du Cobaye	Dose de Conine par kg.	Quantité d'extrait injectée correspondant à la dose de Conine	Heure de l'injection	Résultats
g.	g.	g.		
638	0,02	0,22	15 h. 40	mort à 15 h. 55
465	0,01	0,08	15 h. 20	mort à 15 h. 45
336	0,005	0,03	16 h. 5	survie

La dose toxique est de 0 g.,01 par kg., soit *une unité*.

Extrait de semences préparé avec les graines récoltées à Haute-Isle, titrant 4,6 p. 100.

Poids du Cobaye	Dose de Conine par kg.	Quantité d'extrait injectée correspondant à la dose de Conine	Heure de l'injection	Résultats
g.	g.	g.		
401	0,01	0,09	16 h. 30	mort à 16 h. 55
625	0,005	0,07	17 h.	survie

La dose toxique est de 0 g.,01 par kg.

La dose mortelle des alcaloïdes de l'extrait de Ciguë exprimée en Conine est donc de 0 g.,01 à 0 g.,02 par kg.

On voit l'énorme différence de toxicité du bromhydrate pur et du mélange d'alcaloïdes se trouvant dans l'extrait.

Cette différence pourrait peut-être s'expliquer par la

présence d'alcaloïdes voisins de la Conine, notamment de la Conicéine.

En 1885, R. WOLFFENSTEIN (1) a montré que la Conicéine extraite d'une Conine impure était 17,5 fois plus toxique pour le Lapin que la Conine elle-même, la dose mortelle étant de 0 g.,0053 par kg. au lieu 0 g.,093,

D'autre part, MM. ALBAHARY et LÖEFFLER (2) ont étudié physiologiquement les chlorhydrates des différents alcaloïdes de la Ciguë, et ils concluent de la façon suivante : « De l'action des deux Conicéines, nous pouvons conclure que la transformation d'un alcaloïde saturé en son isologue non saturé avec introduction d'une double liaison exalte l'effet physiologique ».

De ces essais physiologiques nous tirerons les conclusions suivantes : que le dosage chimique ne permet pas de rapporter le poids des alcaloïdes totaux à la Conine et qu'il ne faudrait pas établir la valeur toxique d'un extrait de Ciguë d'après le poids des alcaloïdes totaux exprimés en Conine. Cette toxicité est environ 5 fois plus forte.

Les dosages physiologiques et chimiques faits sur des extraits à titre alcaloïdique différent nous ont montré un parallélisme constant entre la teneur alcaloïdique des extraits et leur toxicité.

Le dosage chimique des préparations de Ciguë devrait se compléter d'un essai de toxicité, en tenant compte de la toxicité spéciale du mélange d'alcaloïdes

(1) R. WOLFFENSTEIN. — Ueber Coniumalkaloïde. *Ber. der Deutsch. Chem. Ges.*, 1895, **28**, 302-305.

(2) ALBAHARY (J. M.) et LÖEFFLER (K.). — Etude physiologique de quelques alcaloïdes de la Ciguë. *C. R. Ac. Sc.*, 1908, **147**, 996.

CONCLUSIONS.

Voulant étudier les préparations de Ciguë et leur valeur thérapeutique, nous avons cherché un dosage pouvant s'opérer pratiquement à l'officine. Il nous a semblé que le dosage à l'iodobismuthate de potassium répondait le mieux à la question. Le principe de ce dosage est d'isoler les alcaloïdes sous forme d'iodure double de bismuth et d'alcaloïde, puis de décomposer ce produit par un alcali en milieu aqueux ; par distillation, les alcaloïdes volatils actifs sont entraînés et recueillis dans de l'acide sulfurique titré en excès et en quantité connue. On dose par retour l'acide non combiné.

Ce dosage donnant des erreurs qui, au maximum, peuvent être de l'ordre de 2 p. 100, est suffisamment précis pour un renseignement thérapeutique.

Avec ce procédé, nous avons comparé la valeur des diverses préparations de Ciguë et nous pouvons conclure que :

1° On doit rejeter toutes les préparations sauf l'extrait hydroalcoolique de semences du Codex qui, seul, a une action réelle.

2° Ayant remarqué la grande variation d'activité de ce dernier, les titres en alcaloïde variant de 1,8 p. 100 à 5,8 p. 100, nous proposons de fixer un titre de 2,5 p. 100 auquel on ramènerait les extraits, ce qui aurait l'avantage d'offrir au Corps médical un produit d'action constante.

3° La préparation de l'extrait de Ciguë devrait se faire à la plus basse température possible ; la distillation dans le vide ne devrait pas atteindre la température de 55°.

4° Enfin, nous basant sur les travaux de MM. ADRIAN, PATEIN, YVON, FRICOTEL sur la variation en teneur alcaloïdique des extraits mous, nous pensons qu'il y aurait peut-être lieu de préparer un extrait sec dans le vide, à très basse température qui donnerait plus de satisfaction.

5° On peut proposer un dosage physiologique sur le cobaye en se basant sur ce que la dose mortelle d'alcaloïdes totaux est de 0,01 à 0,02 par kg..

Le dosage physiologique de l'extrait de Ciguë s'impose. Il consiste en une détermination de la toxicité de cet extrait, en tenant compte de la toxicité du mélange d'alcaloïdes, qui est environ cinq fois plus forte que celle de la Conine.

Pour un extrait standardisé à 2,5 p. 100 d'alcaloïdes totaux que nous préconisons, il faudrait injecter environ 0 g. 30 d'extrait à un cobaye de 500 g. pour déterminer la mort.

Nous pensons qu'un extrait ainsi préparé, dosé chimiquement et physiologiquement donnerait toute garantie au Corps médical. Il serait susceptible de ramener l'attention sur un produit qui n'a été délaissé qu'en raison de son inconstance d'action.

Vu, bon à imprimer :

Le Président de la Thèse,

A. GORIS.

Vu :

Le Doyen de la Faculté,

M. RADAIS.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE.

- ADRIAN. — Sur la variabilité de la richesse médicamenteuse des préparations officinales de plantes très actives. *Journ. Pharm. Chim.* [5], 1891, **24**, 39-41.
- AGASSON. — Observations sur les effets de l'extrait de Ciguë. *Journ. Méd. Chir. Pharm.*, 1763, **18**, 127.
- ALBAHARY (J.M.) et LÖEFFLER (K.). — Etude physiologique de quelques alcaloïdes de la Ciguë. *C. R. Acad. Sc.*, 1908, **147**, 996.
- ANTON ALTAN. — Contribution à l'étude de quelques extraits narcotiques Bucarest, 1899, 7-9.
- ASTRE. — Sur un nouvel iodure de bismuth et de potassium. *C. R. Acad. Sc.*, 1890, **110**, 525-527.
Sur quelques nouveaux iodures doubles de bismuth et de potassium. *C. R. Acad. Sc.*, 1890, **110**, 1137-1139.
- BÉAL et BRADY. — The hydrochloride method for the determination of alkaloids. *Journ. Ind. and Eng. chem.*, 1916, **8**, 48.
- BECKURTS. — Zur alkaloidbestimmung in chlorophyllhaltigen Extracten. *Pharm. Centralhalle*, 1889, **30**, 577-578.
- BERTRAND (G.) et JAVILLIER. — Dosage de la nicotine à l'état de silicotungstate. *Ann. Chim. analyt.*, 1909, **14**, 165.
- BERTRAND (G.) et JAVILLIER. — Dosage de la nicotine. *Ann. de Chim. analyt.*, 1911, **16**, 251-256.
- BOCHEFONTAINE et MOURRUT. — Sur le pouvoir toxique de l'extrait de semences de Ciguë. *C. R. Acad. Sc.*, 1878, **87**, 800.

- BOYER (P).— Contribution à l'étude pharmacodynamique de quelques bases pipéridiques. *Thèse de Doct. en Méd.*, Paris, 1926.
- COSTE.— Observations sur l'usage de l'extrait de Ciguë. *Journ. Méd. Chir. Pharm.*, 1768, **29**, 420.
- CRIPPS (R. A.). — The estimation of the alkaloids of *Conium maculatum*. *Pharm. Journ. and transactions*, London [3], 1887, **48**, 12-14 et 511-512.
- DELÉPINE (M.). — Combinaison de l'hexaméthylène-amine avec l'iodure de bismuth. *Bull. Soc. Chim.* [3], 1895, **43**, 351-352.
- DEVAY et GUILLERMOND. — Nouvelles recherches sur le degré d'énergie des diverses préparations de Ciguë. *Union Méd.*, Paris, 1857, **42**, 544.
- DIETERICH. — Der alkaloidgehalt der narcotischen extracte. *Pharm. Centralhalle*, 1887, **28**, 21-30.
- DRAGENDORFF. — *Manuel de Toxicologie*, 2^e édition, trad. L. GAUTIER, 1886, Paris, 157-159.
- DRAGENDORFF. — *Loc. cit.*, 180-181.
- FRANÇOIS (H.) et BLANC (L. G.) — Méthode générale de préparation des iodobismuthates des alcaloïdes à l'état cristallisé. *Bull. Soc. Chim.* [4], 1923, **33**, 333-341.
- Mode de préparation de quelques iodobismuthates d'alcaloïdes cristallisés. *Loc. cit.*, 640-654.
- FRICOTEL (J.). — Sur la variation en titre alcaloïdique dans quelques extraits. *Thèse Doct. Un. Pharm.*, Nancy, 1908, 22.
- GORDIN (H.).— Assay of conium seed or leaves. *Amer. Journ. of Pharm.*, 1901, **73**, 217-218.
- GUABUTTI. — Contributo allo conoscenza delle reazioni analitiche della Conina. *Boll. Chim. Farm.*, 1906, **45**, 289-290.
- HAGER (H.). — Wägung des anilins, coniins, nicotins als hydrochlorate. *Pharm. Centralhalle*, 1871, **42**, 378-379.
- HURAUT (Th.). — Notes sur quelques préparations à base de Ciguë. *Journ. Pharm. Chim.*, [3], 1848, **44**, 27-29.

- ISNARD. — Sur les iodures doubles de bismuth et d'émétine. *Bull. Sc. Pharm.*, 1925, **32**, 81-82.
- JAVILLIER (M.). — Sur les silicotungstates de conicine, de spartéine et d'atropine. *Bull. Sc. Pharm.*, 1910, **17**, 315-320.
- JONESCU (D.). — Ueber die Fällbarkeit und quantitative bestimmung von alkaloiden mit Hilfe von Kalium-wismut-jodidlösung. *Ber. der deutsch. pharm. Gesellschaft*, 1906, **16**, 130.
- KRAUT. — Iodwismuthverbindungen organischer basen. *Liebig's Annalen Chem.*, 1881, **210**, 310.
- KREMEL (A.). — Notizen zur prüfung der arzneimittel. *Pharm. post.*, 1887, **20**, 521.
- LEFEBVRE (J.). — Etude historique et critique des principaux réactifs généraux et de quelques réactions particulières d'alcaloides. *Thèse Doct. Un. Pharm.*, Paris, 1912, 96.
- LEPAGE. — Examen de quelques extraits de Quinquina, de Belladone et de Ciguë du commerce de la droguerie. *Journ. Pharm. Chim.* [5], 1884, **9**, 89-93.
Contribution à l'étude pharmacologique de la Ciguë. *Conium maculatum. Journ. Pharm. Chim.* [5], 1885, 10-12.
- LOSCH (A.). — Zur quantitativen bestimmung von alkaloiden in den pflanzen. *Pharm. Zeit. f. Russl*, 1879, **18**, 545-559.
- MARIE (P.), BOUTTIER (H.) et PIERRE (J. R.). — L'action du bromhydrate de Cicutine sur les paraplégies en flexion et sur l'automatisme médullaire. *Revue neurologique*, 1921, **28**, 841.
- MARIE (P.) et BOUTTIER (H.). — Traitement des myoclonies consécutives à l'encéphalite léthargique par le bromhydrate de Cicutine. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp.*, Paris, 11 février 1921.
- MASARS DE CAZELES. — Observations sur les effets de la Ciguë. *Journ. Méd. Chir. Pharm.*, 1770, **34**, 255-281.
- METSAPA (H.). — Uber die abnahme des alkaloidgehaltes in Pflanzenteilen beim Trocknungsprozess *Pharmacia*, 1926, **6**, 226-232.

- MOREAU et ISNARD. — Iodure double d'émétine et de bismuth. *Bull. Sc. Pharm.*, 1923, **30**, 129-133.
- NÉLIGAN. — De l'emploi de la Ciguë dans les affections douloureuses. *Journ. Pharm. Chim.* [3], 1846, **9**, 119-120.
- PARTHEIL (A.). — Ueber die bestimmung der alkaloïde in Narkotischen extracten. *Pharm. Centralhalle*, 1892, **33**, 524.
- PATEIN. — Sur la variabilité de la richesse médicamenteuse des extraits de plantes médicinales. *Journ. Pharm. Chim.* [5], 1891, **24**, 140-142.
- RANWEZ. — Notes sur le dosage des alcaloïdes dans les médicaments galéniques à base d'Aconit. de Belladone, de Jusquiame, de Stramoine et de Ciguë. *Journ. Pharm. Chim.* [5], 1893, **28**, 208-214 et 264-268.
- RICHAUD (A.). — Etude pharmacothérapique sur le bromhydrate de Cicutine. *Arch. intern. Pharmacodyn.*, 1921, **26**, 81.
- SANCTIS (G. DE). — Sull'esistenza della Conina nel Sambucus nigra. *Gazetta Chimica italiana*, 1895, **25**, 49-53.
- SCHWEISSINGER et SARNOW. — Ueber ein einfache method zur bestimmung der alkaloïde in narkotischen extracten. *Pharm. Centralhalle*, 1890, **31**, 771-775.
- THOMS (H.). — Die Werwendung der Kaliumwismutjodidlösung zur bestimmung von alkaloïden. *Ber. der deutsch Pharm. Gesellschaft*. 1905, **15**, 85-91.
- TSOKANAKIS (G. O.). — De l'action thérapeutique du bromhydrate de Cicutine et du Curare dans les états spasmodiques. Thèse Doct. en Méd., Paris 1923.
- VAN ITALLIE. — Bestimmung der alkaloïdgehaltenes im Extract. Hyoscyami. *Nederl. Tijdschr. v. Pharm. Chem. en toxikol.*, 1889, 6.
- WEBSTER. — Alkaloïdal assay: a simple general method *Amer. Journ. of Pharm.*, 1907, **79**, 299-307.
- YVON. — Sur la variabilité de la richesse des extraits médicinaux de plantes actives. *Journ. Pharm. Chim.* [5], 1891, **24**, 43.
-

TABLE DES MATIÈRES.

	Pages
INTRODUCTION.....	5
CHAPITRE I :	
Etude historique des principaux dosages de la Conine dans les préparations de Ciguë	11
I. — Procédés volumétriques.....	11
II. — Procédés gravimétriques.....	17
CHAPITRE II :	
Dosage de la Conine par l'Iodobismuthate de Potassium.....	29
a) Extraction.....	32
b) Précipitation et dosage..	33
CHAPITRE III :	
Etude de quelques préparations commerciales. Leur teneur en alcaloïdes.....	37
CHAPITRE IV :	
Préparation et dosage de quelques extraits « Codex 1908 »...	41
CHAPITRE V :	
Essais et dosages physiologiques	47
CONCLUSIONS	55
BIBLIOGRAPHIE.....	57

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE L. DECLUME, LONS-LE SAUNIER.
